

基于治疗药物监测的米那普仑血药浓度剂量比
的影响因素分析Analysis of influencing factors of steady – state concentration/dose ratio of
milnacipran based on therapeutic drug monitoring

兰晓倩^{1,2}, 庄红艳^{1,2}, 鲍爽^{1,2},
臧彦楠^{1,2}, 贾菲^{1,2}, 牛梦溪^{1,2},
李鹏飞^{1,2}

(1. 首都医科大学 附属北京安定医院, 国家精神
疾病医学中心/精神心理疾病国家临床医学研究
中心/精神疾病创新药智能研发北京市重点实验
室, 北京 100088; 2. 慢病新药创制关键桥接技
术北京市重点实验室, 北京 100029)

LAN Xiao – qian^{1,2},
ZHUANG Hong – yan^{1,2},
BAO Shuang^{1,2}, ZANG Yan – nan^{1,2},
JIA Fei^{1,2}, NIU Meng – xi^{1,2},
LI Peng – fei^{1,2}

(1. Beijing Key Laboratory of Intelligent
Drug Research and Development for
Mental Disorders/National Clinical
Research Center for Mental Disorders/
National Center for Mental Disorders,
Beijing Anding Hospital Affiliated to
Capital Medical University, Beijing
100088, China; 2. Beijing Key Laboratory
of Critical Bridging Technologies for
Chronic Disease Drug Development,
Beijing 100029, China)

基金项目: 北京市医院管理中心“扬帆”计划
医工结合培育基金资助项目
(YGLX202537)

作者简介: 兰晓倩(1991 –), 女, 主管药师,
主要从事临床药学方面的工作和
研究

通信作者: 李鹏飞, 主任药师

Tel: (010) 58340250

E – mail: lee – pf@ccmu.edu.cn

摘要:目的 本研究旨在研究米那普仑片稳态血药浓度/剂量比(C/D)的影响因素, 促进米那普仑个体化合理用药。**方法** 将接受米那普仑治疗药物监测(TDM)的所有住院患者纳入为研究对象, 通过电子病历系统收集其性别、年龄、体质量指数(BMI)、血清肌酐值等基本资料及给药剂量、合并用药等药物治疗信息, 通过SPSS 23.0软件进行数据统计分析。**结果** 共纳入米那普仑TDM测得稳态血药浓度的患者156例, 米那普仑稳态血药浓度为95.52(67.34, 126.97) ng · mL⁻¹, C/D值范围为0.95(0.71, 1.24) ng · mL⁻¹ · mg⁻¹ · d。多重线性回归提示肾功能状态对C/D值的影响有统计学意义($P < 0.05$), 肾功能不全患者和肾功能正常患者的C/D值分别为1.16(0.79, 1.50)和0.92(0.64, 1.08) ng · mL⁻¹ · mg⁻¹ · d, 在统计学上差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 米那普仑血药浓度影响因素较为复杂, 对于肾功能不全患者可能需要酌情调整优化米那普仑给药方案, 推荐血药浓度监测保证用药安全性和有效性。

关键词: 米那普仑片; 治疗药物监测; 稳态血药浓度; 影响因素; 个体化用药

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2026.09.003

中图分类号: R971

文献标志码: A

文章编号: 1001-6821(2026)09-1216-05

Abstract: Objective To investigate the influencing factors of the steady – state concentration/dose ratio (C/D) for milnacipran tablets based on therapeutic drug monitoring (TDM), with the goal of promoting individualized use of this medication. **Methods** Inpatients who underwent milnacipran TDM were included in this study. General information, including gender, age, body mass index (BMI) and serum creatinine levels were collected through the medical record system. Additionally, dosage and comedication data were recorded. The analysis of these data was conducted using SPSS 23.0. **Results** A total of 156 patients with steady – state concentrations determined by milnacipran TDM were included in the analysis. The steady – state concentration of milnacipran was found to be 95.52 (67.34, 126.97) ng · mL⁻¹, C/D was 0.95 (0.71, 1.24) ng · mL⁻¹ · mg⁻¹ · d. Multiple linear regression analysis indicated that renal function statistically significantly influenced C/D ($P < 0.05$). C/D ratio in patients with renal insufficiency and patients with normal insufficiency were 1.16 (0.79, 1.50) and 0.92 (0.64, 1.08) ng · mL⁻¹ · mg⁻¹ · d, with statistically significant difference ($P < 0.05$). **Conclusion** The factors influencing milnacipran's C/D are complex; therefore, for patients with

renal insufficiency, regular monitoring of serum drug concentrations is recommended to ensure both safety and efficacy in its use.

Key words: milnacipran tablet; therapeutic drug monitoring; steady - state concentration; influencing factor; individualized medicine

米那普仑(milnacipran)属于选择性5-羟色胺与去甲肾上腺素再摄取抑制剂(serotonin - noradrenalin reuptake inhibitor, SNRI)类抗抑郁药,作为A级推荐治疗药物被广泛应用于抑郁障碍的治疗^[1]。临床实践中发现,该药对广泛性焦虑、惊恐障碍、纤维肌痛、预防偏头痛发作、神经病理性疼痛等疾病同样有治疗效果^[2]。米那普仑主要以原形经肾排泄,肾功能状态、年龄以及合并用药等因素均可能影响其血药浓度。血药浓度过低可引起药效不足,血药浓度过高则可能导致高血压等药物不良反应,因此TDM对于实现米那普仑精准用药至关重要。实施TDM使得临床可以及时发现患者服药依从性问题、肾功能不全对米那普仑代谢的影响以及潜在的药物相互作用等具体问题,便于及时调整给药方案,保证用药的安全、有效。根据德国神经精神药理学与药物精神病学协会(Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie, AGNP)共识指南,米那普仑进行治疗药物监测(therapeutic drug monitor, TDM)的推荐级别为二级推荐,其治疗参考浓度范围为100~150 ng·mL⁻¹^[3]。稳态血药浓度/剂量比(steady - state concentration/dose, C/D)被既往多项研究作为研究药物药代动力学特点的指征^[4-6]。本研究旨在通过一项回顾性队列研究,基于TDM测得的米那普仑血药浓度信息来分析米那普仑C/D的影响因素,为米那普仑的个体化用药提供参考。

材料、对象与方法

1 病例选择

2022年8月至2024年12月以我院所有接受米那普仑血药浓度监测的住院患者纳入为研究对象。本研究经首都医科大学附属北京安定医院伦理委员会批准(伦理批号:2026科研第93号)。本研究已豁免知情同意。

诊断与入选标准 住院患者;曾在本院进行米那普仑血药浓度监测者。

排除标准 患者的基本信息不全;门诊患者或外院标本;患者米那普仑血药浓度未达稳态(距离上次米那普仑调整用药方案不到2d);同一患者、相同给

药方案下重复监测的稳态血药浓度;患者血药浓度未达到检测方法定量下限。

2 药品、试剂与仪器

盐酸米那普仑片,规格:每片25 mg,批号:240207, 240602, 240601, 240302, 240107, 231205, 240101,批准文号:国药准字H20247158,上海现代制药股份有限公司生产。

TQD液质联用仪,沃特世科技(上海)有限公司产品。

3 血样采集与浓度测定

患者米那普仑片连续给药期间,采集清晨空腹未服药状态的肘静脉血2 mL,离心分离血清。用高效液相-质谱联用方法测定患者的稳态血药浓度^[7-9],实验室检测范围在5~640 ng·mL⁻¹之间。通过分析浓度为10、100和500 ng·mL⁻¹的质控样品,评估了精密度和准确度。日间相对标准偏差和日内精密度均在15%以内,准确度在85%~115%之间。

对于相同给药方案下重复监测的样本,本研究仅纳入连续服药期间最后1个达稳样本数据。我院用AGNP精神科治疗药物监测共识指南推荐浓度范围100~150 ng·mL⁻¹作为米那普仑的血药浓度参考范围。

4 临床资料收集

一般资料 记录患者的性别、年龄、身高、体质量、体质量指数(body mass index, BMI),将患者体型分为偏瘦(BMI < 18.5 kg·m⁻²)、正常(BMI为18.5~23.9 kg·m⁻²)、偏胖(BMI为24.0~27.9 kg·m⁻²)和肥胖(BMI ≥ 28.0 kg·m⁻²)。

疾病及药物治疗状况 记录患者的疾病诊断、给药剂量、稳态血药浓度和合并用药。

实验室检查 给药日期前后3d内测得的血肌酸酐值;依据改良Schwartz公式^[10]计算儿童估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR),依据EPI-CKD公式^[11]计算其他患者eGFR,并根据体表面积进行校正。

5 统计学处理

用SPSS 23.0软件进行数据统计分析。连续型变量用Shapiro - Wilk检验检测其正态性,符合正态分布用 $\bar{x} \pm s$ 表示,不符合正态分布用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示;分类变量用率(%)表示。

用 *Mann - Whitney U* 检验进行两独立非正态分布样本的比较;用 *Kruskal - Wallis H* 检验进行多组非正态分布资料的比较,若总体在统计学上差异有统计学意义,则用 *Dunn's* 检验进行事后两两比较,并用 *Bonferroni*校正法调整显著性水平。用简单线性回归分析2个连续性变量之间是否存在线性关系。用多重线性回归探究多个自变量对连续型因变量的影响。

结 果

1 一般资料

研究期间共有262例患者进行了米那普仑的血药浓度监测,其中排除血药浓度未达稳态的患者106例,共纳入符合入选标准的患者156例,其中低于 $100 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的共计82例(52.56%),位于治疗参考浓度范围区间的共计49例(31.41%),高于 $150 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 共计25例(16.03%)。患者一般资料见表1。

2 给药剂量与稳态血药浓度的关系

对米那普仑稳态血药浓度与给药剂量进行简单线性回归分析,可得线性回归方程 $y = 26.62 + 0.73x$ ($R^2 = 0.2715$),其中 y 为米那普仑稳态血药浓度(单位: $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$), x 为米那普仑日剂量(单位: mg)。回归方程显示,给药剂量仅可解释27.20%的稳态血药浓度变化。

3 C/D的影响因素

3.1 性别对C/D的影响

本研究共纳入男性患者68例,女性患者88例,2组患者的稳态血药浓度和C/D见表2。*Mann - Whitney U* 检验显示,男性和女性患者米那普仑血药浓度和C/D比较,在统计学上差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

3.2 年龄对C/D的影响

本研究共纳入未成年患者10例,成年患者

110例,老年患者36例。3组患者的稳态血药浓度和C/D值见表2。根据 *Kruskal - Wallis H* 检验,3个年龄组患者米那普仑稳态血药浓度和C/D值比较,在统计上差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

3.3 BMI对C/D的影响

本研究纳入偏瘦患者9例,正常体重患者76例,肥胖患者56例,肥胖患者15例。4组患者稳态血药浓度和C/D值见表2。根据 *Kruskal - Wallis H* 检验,4个BMI分组患者米那普仑稳态血药浓度和C/D值比较,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。两两比较分析提示,任意2组之间的稳态血药浓度在统计学上差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$);肥胖和肥胖患者的C/D值中位数均显著低于偏瘦患者(均 $P < 0.05$)。

3.4 eGFR对C/D的影响

本研究纳入肾功能正常患者($\text{eGFR} \geq 90 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$)103例,eGFR水平为 $107.07(97.47, 120.85) \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$;肾功能受损患者($\text{eGFR} < 90 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$)53例,eGFR水平为 $79.30(72.88, 85.32) \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 。2组患者的稳态血药浓度和C/D见表2。依据 *Mann - Whitney U* 检验,eGFR正常患者与eGFR降低患者的稳态血药浓度和C/D值比较,肾功能异常患者均显著高于肾功能正常患者(均 $P < 0.05$)。

3.5 精神科合并用药对C/D的影响

除镇静催眠药外,患者合并用药例数较多(≥ 10 例)的药物包括米氮平、曲唑酮、阿戈美拉汀、碳酸锂、丙戊酸、喹硫平、奥氮平、帕利哌酮和阿立哌唑。由 *Mann - Whitney U* 检验可知,合并上述药物对米那普仑的稳态血药浓度和C/D均无影响,合并用药和不合并用药患者的上述指标比较,在统计学上差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表3。

4 多重线性回归分析米那普仑C/D的影响因素

将 *Mann - Whitney U* 检验和 *Kruskal - Wallis H* 检验中,对米那普仑C/D值的影响在统计学上差异有统计学意义的变量纳入多重线性回归分析,探索BMI和eGFR对米那普仑C/D的影响,表明模型整体具有统计学意义($F = 15.06, P < 0.05$),两因素间无交叉相互作用,其中eGFR纳入方程在统计学上具有统计学意义($B = -0.01, SE = 2.00 \times 10^{-3}, \beta = -0.38, t = -4.66, P < 0.05$),BMI纳入方程在统计学上无统计学意义($B = -0.01, SE = 9.00 \times 10^{-3}, \beta = -0.05, t = -0.64, P > 0.05$)。

表1 患者的一般资料

Table 1 General information of patients

Item	Results
Age(years)*	51(32, 60)
BMI($\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$)*	23.38(20.80, 26.43)
eGFR($\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}, \bar{x} \pm s$)	99.40 $\pm$ 20.77
Milnacipran steady-state concentration($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)*	95.52(67.34, 126.97)
C/D($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{mg}^{-1} \cdot \text{d}$)*	0.95(0.71, 1.24)

*: $M(P_{25}, P_{75})$; BMI: Body mass index; eGFR: Estimated glomerular filtration rate; C/D: Concentration/dose.

表 2 患者性别、年龄、体质量指数(BMI)和估计肾小球滤过率(eGFR)对米那普仑稳态血药浓度/剂量比(C/D)的影响**Table 2** Effects of gender, age, body mass index (BMI) and estimated glomerular filtration rate (eGFR) on the steady-state concentration/dose (C/D) of milnacipran

Item	Category	n(%)	C (ng · mL ⁻¹)	C/D (ng · mL ⁻¹ · mg ⁻¹ · d)
Gender	Male	68(43.59)	104.91(81.32, 136.85)	0.91(0.69, 1.15)
	Female	88(56.41)	90.66(58.45, 120.81)*	0.99(0.74, 1.30)
Age (year)	<18	10(6.41)	87.90(40.60, 133.11)	1.16(0.74, 1.41)
	18-60	110(70.51)	94.38(63.69, 119.13)	0.94(0.70, 1.12)
	>60	36(23.08)	110.22(78.58, 157.14)	0.99(0.74, 1.55)
BMI(kg · m ⁻²)	<18.50	9(5.77)	124.30(91.56, 195.76)	1.28(1.01, 1.96)
	18.50-23.90	76(48.72)	103.62(73.08, 129.54)	1.04(0.77, 1.27)
	24.00-27.90	56(35.90)	91.58(57.61, 126.20)	0.88(0.65, 1.15) [#]
eGFR(mL · min ⁻¹ , 1.73 m ⁻²)	>28.0	15(9.62)	83.53(62.87, 95.20)	0.84(0.63, 0.94) [#]
	≥90	103(66.03)	92.48(61.47, 115.39)	0.92(0.64, 1.08)
	<90	53(33.97)	114.94(79.12, 149.04) [△]	1.16(0.79, 1.50) [△]

Compared with male group, **P* < 0.05; Compared with BMI < 18.5 group, [#]*P* < 0.05; Compared with eGFR ≥ 90 group, [△]*P* < 0.05.**表 3** 患者合并用药对米那普仑稳态 C/D 的影响**Table 3** Effects of drug combination on the steady C/D of milnacipran

Drug name	Combination	n(%)	C (ng · mL ⁻¹)	C/D (ng · mL ⁻¹ · mg ⁻¹ · d)
Mirtazapine	Yes	20(14.71)	94.87(67.55, 128.74)	0.86(0.63, 1.16)
	No	136(85.29)	95.52(64.94, 126.95)	0.96(0.75, 1.25)
Trazodone	Yes	14(8.97)	94.87(67.55, 128.74)	0.86(0.63, 1.16)
	No	142(91.03)	95.52(64.94, 126.95)	0.96(0.75, 1.25)
Agomelatine	Yes	12(7.69)	101.51(89.77, 143.08)	1.02(0.90, 1.43)
	No	144(92.31)	95.18(64.76, 126.20)	0.94(0.71, 1.23)
Lithium	Yes	15(9.62)	105.27(83.53, 146.00)	1.01(0.83, 1.34)
	No	141(90.38)	94.83(63.54, 126.08)	0.95(0.69, 1.22)
Valproate	Yes	11(7.05)	93.93(63.83, 127.22)	0.95(0.83, 1.27)
	No	145(92.95)	98.46(67.52, 127.81)	0.95(0.70, 1.24)
Quetiapine	Yes	45(28.85)	92.48(63.61, 116.22)	0.90(0.66, 1.12)
	No	111(71.15)	102.60(68.59, 131.44)	1.03(0.75, 1.28)
Olanzapine	Yes	24(15.38)	103.34(82.94, 145.09)	1.01(0.71, 1.23)
	No	132(84.62)	94.99(63.40, 126.20)	0.94(0.71, 1.24)
Paliperidone	Yes	11(7.05)	68.59(52.81, 115.46)	1.04(0.69, 1.15)
	No	145(92.95)	96.18(69.96, 128.32)	0.94(0.72, 1.24)
Aripiprazole	Yes	14(8.97)	93.62(45.37, 131.45)	1.04(0.55, 1.32)
	No	142(91.03)	95.52(68.70, 126.46)	0.94(0.72, 1.23)

讨 论

本研究通过线性回归分析方法,探讨了给药剂量对稳态血药浓度的影响,结果显示,给药剂量仅可以解释 27.20% 的稳态血药浓度变化,表明米那普仑血药浓度的影响因素复杂,不同个体血药浓度差异明显,因此,TDM 在米那普仑临床用药过程中发挥着重要作用。

本研究探索了性别、年龄、BMI、肾功能和精神科合并用药对米那普仑稳态血药浓度剂量比的影响,结果表明,Kruskal-Wallis *H* 和 Mann-Whitney *U* 检验

分别提示 BMI 和 eGFR 对米那普仑 C/D 的影响有统计学意义;将 2 者纳入多元线性回归方程,结果提示,仅 eGFR 的影响有统计学意义。单因素分析和多元线性回归方程有关 BMI 对米那普仑 C/D 的影响结论不一致,可能是由于研究样本量小导致的统计学功效不足。目前,已发现 BMI 可以影响多种药物的代谢过程^[12-14],提示对于偏瘦、偏胖和肥胖患者可以根据血药浓度酌情调整给药剂量。米那普仑大部分经肾排泄(给药剂量的 90%),因此肾功能不全患者的排泄将根据肾功能状况成比例延长^[15],有研究表明,严重受损受试者的消除半衰期约为对照组的 3 倍^[16]。肾功能下降不仅会延迟药物及其代谢物的尿液排泄,

还会改变各种药代动力学因素,如蛋白质结合、肠肝循环和药物代谢酶的活性^[17],对肾功能不全患者进行米那普仑的血药浓度监测有助于提高用药安全性。米那普仑的代谢产物大部分与葡萄糖醛酸结合^[18],不经细胞色素 P450 (cytochrome P450, CYP450) 代谢,因此本研究未考虑 CYP450 酶基因多态性对 C/D 的影响。

依据 AGNP 共识指南,米那普仑的 C/D 值参考范围为 0.83 ~ 1.14。本研究测得的米那普仑 C/D 值为 0.95 (0.71, 1.24), 大致与 AGNP 指南相吻合。与 AGNP 共识指南不同的是,本研究纳入了部分儿童和老年人群体,扩大了研究所得 C/D 值的适用范围。本研究未发现不同年龄组对米那普仑 C/D 的影响,但研究纳入的儿童组的样本数量较少,同样削弱了研究结论的适用范围,可以在后续研究过程中扩大样本量进一步探讨。老年人群的药代动力学试验表明,血中药物浓度上升,药物消除有延迟的趋势,因此在临床使用时,可以根据年龄、症状适当调整剂量,以 $25 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 作为初始剂量,逐渐增加^[15]。

本研究未发现合并用药对米那普仑稳态血药浓度及 C/D 的影响,但由于合并用药的患者比例较低,合并用药组和未合并用药组的样本量相差较大,可能限制了检验效能,无法排除合并用药存在微弱或中度影响的可能性。该阴性结果应视为初步发现,需要在扩大样本量后进一步验证。

本研究的局限性体现在以下几个方面:首先,本研究为一项回顾性观察性研究,可能存在选择性偏倚,如住院患者抑郁严重程度相对较重,影响研究结果外推至门诊患者、轻中度抑郁患者。其次,研究的样本量较小,因此限制了研究的统计学功效,影响了研究结果的普遍适用性。最后,研究未能控制其他的信息偏倚和混杂偏倚,如患者服药依从性、炎症状态、药物转运体等对米那普仑血药浓度的影响。

本研究提示:在住院患者中,肾功能不全与较高的 C/D 相关。建议肾功能不全患者加强米那普仑的 TDM,以指导个体化给药。关于年龄、BMI 及合并用药的影响,仍需更大样本量的前瞻性研究进一步证实。

参考文献:

- [1] 李凌江,马辛. 中国抑郁障碍防治指南[M]. 2版. 北京:中华医学电子音像出版社,2015:59.
- [2] 孙振晓,孙宇新,于相芬. 米那普仑的不良反应认识进展[J]. 中国药物滥用防治杂志,2017,23(4):235—237.
- [3] HIEMKE C, BERGEMANN N, CLEMENT H W, et al. Consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology: Update 2017[J]. *Pharmacopsychiatry*, 2018, 51(1—2): 9—62.
- [4] 钟璐莲,陈政,郭媛媛,等. 艾司西酞普兰血药浓度/剂量比的影响因素研究[J]. 中国医院用药评价与分析, 2022, 22(6): 668—671.
- [5] 譙明,朱毅,靳路,等. 度洛西汀在抑郁症患者中血药浓度/剂量比的影响因素研究[J]. 中国医院用药评价与分析, 2024, 24(6): 672—675, 680.
- [6] LI R, BI B, DONG Z, et al. Identifying factors related to sertraline concentrations in child/adolescent and adult patients: Insights from a therapeutic drug monitoring service[J]. *BMC Psychiatry*, 2025, 25(1):590.
- [7] 陈学义,郝光涛,张应福,等. 高效液相色谱-质谱联用法测定人血浆中米那普仑的质量浓度研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(7): 643—645.
- [8] 郭庆合,任方龙. 高效液相色谱-串联质谱方法测定血清中氨磺必利、舒必利、米那普仑、西酞普兰、文拉法辛及 O-去甲文拉法辛浓度[J]. 中国医院药学杂志, 2019, 39(13):1347—1352.
- [9] WANG J, WANG J, ZHANG C, et al. High-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry for simultaneous determination of 23 antidepressants and active metabolites in human serum and its application in therapeutic drug monitoring[J/OL]. *Front Pharmacol*, 2025, 16: 1531496. 2025-03-27 [2026-03-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40213690/>.
- [10] 匡仟杍柠,高春林,朱虹,等. 不同肾小球滤过率估算方程在 15~18 岁慢性肾脏病儿童中应用比较[J]. 临床儿科杂志, 2022, 40(12): 905—911.
- [11] 朱平,李林,邢芝静,等. 应用 $^{99\text{Tc}}$ m-DTPA 肾动态显像结果评估不同肾小球滤过率估算方程的诊断效能[J]. 生物医学工程与临床, 2025,29(2):205—212.
- [12] NOVAK A R, SHAKOWSKI C, TRUJILLO T C, et al. Evaluation of safety and efficacy outcomes of direct oral anticoagulants versus warfarin in normal and extreme body weights for the treatment of atrial fibrillation or venous thromboembolism[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2022, 54(2): 276—286.
- [13] ROBERT V, MANNOS-SAMPOL E, MANSON T, et al. Tacrolimus exposure in obese patients: And a case-control study in kidney transplantation[J]. *Ther Drug Monit*, 2021, 43(2): 229—237.
- [14] 陈慧,戈梦佳,翟所迪. 肥胖人群伏立康唑给药方案的系统评价[J]. 中国临床药理学杂志,2016, 32(5):459—461.
- [15] 丰雷,王小平,王高华,等. 盐酸米那普仑片临床用药建议[J]. 临床精神医学杂志,2023, 33(4):328—332.
- [16] PUOZZO C, POZET N, DEPREZ D, et al. Pharmacokinetics of milnacipran in renal impairment[J]. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 1998, 23(2): 280—286.
- [17] HASHIMOTO M, MAEDA H, ONIKI K, et al. New insight concerning therapeutic drug monitoring—the importance of the concept of psychonephrology[J]. *Biological & pharmaceutical bulletin*, 2022, 45(7): 834—842.
- [18] LI F, CHIN C, WANGSA J, et al. Excretion and metabolism of milnacipran in humans after oral administration of milnacipran hydrochloride[J]. *Drug Metab Dispos*, 2012, 40(9): 1723—1735. (本文编辑:崔兰卿 收稿日期 2026-03-12)